

Nichtsteroidale Entzündungshemmer

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von nichtsteroidalen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Entzündungen, ausgewählte Verbindungen sowie deren Herstellungsverfahren.

Neben einer großen Zahl von Steroidverbindungen, die gut am Glucocorticoidrezeptor binden und entzündungshemmend wirken (Glucocorticoide), sind nichtsteroidale Verbindungen bekannt, die zwar am Glucocorticoidrezeptor binden, für die bisher aber keine Entzündungshemmung gezeigt wurde [vgl. Nature Medicine **4** (1998) 92, Mol. Pharmacol. **52** (1997) 571]. Des weiteren wurden nichtsteroidale Verbindungen beschrieben, die sich von steroidal Verbindungen ableiten, Affinität zum Glucocorticoidrezeptor aufweisen und wahrscheinlich rezeptorvermittelt antiinflammatorisch wirksam sind [J. Med. Chem. **36**, (1993), 3278-3285]. Diese Verbindungen zeigten in den Tierexperimenten allerdings keine Vorteile gegenüber steroidal Glucocorticoiden, d.h. es war nicht möglich die antiinflammatorische Wirkung von metabolischen Effekten, z.B. Suppression der Nebennierenfunktion, zu trennen.

Aus WO 98/54159 nicht steroidale Verbindungen bekannt, die eine hohe gestagene Aktivität aufweisen. Es gibt in dem Dokument die Feststellung, daß die beanspruchten Verbindungen teilweise auch Wirkung am Glucocorticoid- und/oder Mineralcorticoidrezeptor aufweisen. Es werden aber weder Verbindungen in diesem Zusammenhang konkret genannt noch Testergebnisse offenbart. Das heißt, daß aus dem Pool der generisch beanspruchten Verbindungen der WO 98/54159 nicht näher spezifizierte Verbindungen bekannt sind, die sowohl hohe gestagene Aktivität als auch Wirkung am Glucocorticoidrezeptor aufweisen. Vorteilhaft im Sinne einer gewerblichen Anwendbarkeit sind jedoch Verbindungen, die im Hinblick auf die genannten Wirkungen eine Selektivität aufweisen.

-2-

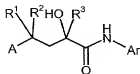
Aus WO 00/32584 wiederum sind Phenolderivate, die eine Wirkdissoziation zwischen antiinflammatorischer Wirkung und den unerwünschten metabolischen Nebenwirkungen aufweisen, als nicht steroidale Entzündungshemmer bekannt.

- 5 Die im Stand der Technik offenbarten Verbindungen sind noch im Hinblick auf ihre Wirkdissoziation zwischen antiinflammatorischer Wirkung und den unerwünschten Nebenwirkungen verbesserungsbedürftig.

- 10 Es bestand daher die Aufgabe neue nicht steroidale Entzündungshemmer zur Verfügung zu stellen, die eine mindestens ebenso gute oder bessere Wirkdissoziation als die Verbindungen des Standes der Technik zeigen.

- 15 Es wurden nun nichtsteroidale Verbindungen gefunden, die gut an den Glucocorticoidrezeptor binden und, vermittelt über diese Bindung, eine Entzündungshemmung bewirken. Diese Verbindungen zeigen im Experiment deutlich bessere oder zumindest gleich gute Wirkdissoziationen zwischen antiinflammatorischen und unerwünschten Wirkungen und sind den bisher beschriebenen, nichtsteroidalen Glucocorticoiden überlegen oder weisen zumindest eine ebenso gute Wirkung auf.

- 20 Gemäß der vorliegenden Erfindung sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I für die Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, die eine entzündungshemmende Wirkung aufweisen, geeignet:



(I)

25 worin

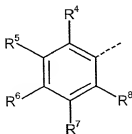
R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₅-Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern stehen,

30

-3-

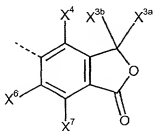
R

A für die Gruppe</

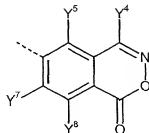


-4-

Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 1 oder 2, steht,



1



2

5

worin

- die Reste X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (in der Teilformel 1) und Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (in der Teilformel 2)
- gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeuten,
- die Reste X^4 , X^6 , X^7 (in der Teilformel 1) oder Y^5 , Y^7 , Y^8 (in der Teilformel 2) außerdem gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine C_1 - C_5 -Alkoxygruppe oder eine C_1 - C_5 -Alkanoyloxygruppe bedeuten,
- sowie deren Racemate oder getrennt vorliegenden Stereoisomeren, und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch das Vorhandensein von Asymmetriezentren als unterschiedliche Stereoisomere vorliegen. Sowohl die Racemate als auch die getrennt vorliegenden Stereoisomere gehören zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Ein besonderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Isomeren, die die Ebene des polarisierten Lichtes in der Weise drehen, daß sie als (+)-Verbindungen bezeichnet werden.

Die als Gruppen oder Reste definierten Substituenten in den Verbindungen der allgemeinen Formel I können jeweils die nachfolgenden Bedeutungen haben.

- 5 Die C₁-C₅-Alkylgruppen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹², Xⁿ, Y^o können geradkettig oder verzweigt sein und für eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl- oder n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, 2-Methylbutyl- oder 3-Methylbutylgruppe stehen. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.
- 10 Wenn R¹ und R² gemeinsam mit dem C-Atom der Kette einen 3-7 gliedrigen Ring bilden, so kann dieser gegebenenfalls durch 1-2 Sauerstoffatome substituiert sein und beispielsweise ein Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl- hexyl- oder heptylring, sein.
- 15 Für eine teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₅-Alkylgruppe kommen die teilweise oder vollständig fluorierten, oben stehenden Alkylgruppen in Betracht. Von diesen bevorzugt sind die Trifluormethyl- oder Pentafluorethylgruppe, sowie als teilweise fluorierte Alkylgruppen beispielsweise die 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl- oder 5,5,5,4,4,3,3-Heptafluorpentylgruppe. Bevorzugt sind die
- 20 Trifluormethylgruppe und die Pentafluorethylgruppe.

Die Substituenten des Phenylringes A können unabhängig voneinander die in den Ansprüchen definierten Bedeutungen wie ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine NHR¹¹-Gruppe wobei

- 25 R¹¹ für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine C₁-C₅-Acygruppe, eine -SO₂-(C₁-C₅)Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Halogen oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe substituierte -SO₂-Phenylgruppe stehen kann, eine
- 30 geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₅-Alkinygruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder

-6-

vollständig durch Fluoratome substituierte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine C₁-C₅-Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest haben.

Bevorzugt werden Phenylringe A, die 1-3 von Wasserstoff verschiedene Substituenten tragen.

5

Außerdem können R⁴ und R⁵ gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten, wie zum Beispiel Indan, Naphthalin, Tetrahydronaphthalin, Benzocycloheptan.

10

Ein Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I worin R⁴ bis R⁸ gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine COOR⁹-Gruppe wobei R⁹ für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht, eine CONR¹⁰-Gruppe, wobei R¹⁰ für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe steht, eine NHR¹¹-Gruppe, wobei R¹¹ für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte teilweise oder vollständig fluorierte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine C₁-C₅-Acylgruppe, eine -SO₂-(C₁-C₅)Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Halogen oder eine C₁-C₅-Alkylgruppe substituierte -SO₂-Phenylgruppe stehen kann, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C₂-C₅-Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C₁-C₅-Alkylgruppe, eine C₁-C₅-Acylgruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten.

30

Die Bezeichnung Halogenatom oder Halogen bedeutet ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat. Bevorzugt ist ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom.

Für eine C₂-C₅-Alkenylgruppe kommen beispielsweise eine Vinyl-, 2-substituierte Vinylgruppe, 1-Propenyl-, 2-Propenyl-, 2- oder 3-substituierte 2-

Publ. No. 51877WO/20.07.01

-7-

- Propenylgruppe, 1-Butenyl-, 2-Butenyl-, 3-Butenyl-, 1-Methyl-2-propenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 1-Pentenyl-, 1-Methyl-1-butenyl-, 2-Methyl-1-butenyl-, 3-Methyl-1-butenylgruppe in Betracht. Bevorzugt werden die Alkenylgruppen, die in der 1- oder 2-Position die Doppelbindung tragen. Als Substituenten für die
- 5 Vinylgruppe oder die Propenylgruppe kommen vor allem die Methyl- oder die Ethylgruppe in Frage.

- Unter einer C_2 - C_5 -Alkynylgruppe wird beispielsweise eine Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl-, 1-Butinyl-, 2-Butinyl-, 3-Methyl-1-butenyl-, 4-Methyl-1-butenyl- oder 1-
- 10 Pentinylgruppe verstanden. Bevorzugt werden die Alkynylgruppen, die in der 1- oder 2-Position eine Dreifachbindung tragen.

- Mit C_1 - C_5 -Acylgruppe sind beispielsweise eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, n-Butyryl-, 2-Methylpropionyl-, n-Valeroyl-, 2-Methylbutyryl-, 3-Methylbutyryl-
- 15 oder eine Pivaloylgruppe gemeint.

Mit einer Sulfonyl(C_1 - C_5)-Alkylgruppe R^{11} ist beispielsweise eine Methylsulfonyl- oder einer Ethylsulfonylgruppe gemeint.

- Für die gegebenenfalls durch Halogen oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe substituierte
- 20 Sulfonylphenylgruppe R^{11} seien 2-Chlor(phenylsulfonyl), 3-Chlor(phenylsulfonyl), 4-Chlor(phenylsulfonyl), 2-Methyl(phenylsulfonyl), 3-Methyl(phenylsulfonyl), 4-Methyl(phenylsulfonyl) genannt. Die Sulfonylgruppe ist mit ihrer freien Valenz an das Stickstoffatom der NHR^{11} -Gruppe gebunden.

- 25 Aryl bedeutet eine Phenylgruppe oder eine substituierte Phenylgruppe

- Als Substituenten der Arylgruppe kommen Halogenatome, die Cyano-, Nitro-, C_1 - C_5 -Alkoxy-, Amino-, Hydroxy-, Carboxy- und C_1 - C_5 -Alkanoylgruppen, verzweigte und unverzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppen, verzweigte und unverzweigte
- 30 C_1 - C_5 -Alkylgruppen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, in Frage.

Heteroaryl umfaßt aromatische heterocyclische 5- und 6-Ringe, die im Ring 1-3 weitere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff, oder Schwefel

2025-07-27 14:05:45

enthalten können. Bevorzugt werden heterocyclische Fünfringe. Im besonderen seien Furyl, Thienyl, Pyridyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Imidazolyl genannt.

- 5 Die Heteroarylgruppen können gegebenenfalls substituiert sein durch verzweigte und unverzweigte C₁-C₅-Alkylgruppen, verzweigte und unverzweigte C₁-C₅-Alkylgruppen die fluoriert sein können und/oder Halogenatome.

- Die für die Reste Xⁿ, Y^o möglichen Hydroxygruppen können gegebenenfalls als
10 Ether oder Ester vorliegen, die im folgenden definiert sind:

Als C₁-C₅-Alkylgruppe zur Veretherung von Hydroxygruppen kommen die oben genannten Alkylgruppen in Frage, insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe.

- Als C₁-C₅-Alkanoylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen kommt eine
15 Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, iso-Butyryl-, Valeryl- oder iso-Valeryl- oder Pivaloylgruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetylgruppe.

- Als C₁-C₅-Acylgruppe zur Veresterung von Hydroxygruppen seien beispielsweise die vorstehend genannten Alkanoylgruppen, vorzugsweise
20 wiederum eine Acetylgruppe, oder eine Benzoyl-, Toluoyl-, Phenylacetyl-, Acryloyl-, Cinnamoyl- oder Cyclohexylcarbonylgruppe, genannt.

- Als C₁-C₅-Alkanoyloxygruppe für X⁴, X⁶, X⁷, Y⁴, Y⁵, Y⁷ oder Y⁸ kommt eine
25 Formyloxy-, Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, iso-Butyryloxy-, Valeryloxy- oder iso-Valeryloxygruppe in Betracht, vorzugsweise eine Acetoxygruppe.

Bevorzugt sind Verbindungen, worin Ar für die Teilformel 2 steht und Y⁴ eine Methylgruppe bedeutet.

- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen, worin Ar Teilformel 2 steht, Y⁴ eine Methylgruppe bedeutet und die übrigen Substituenten Y⁵, Y⁷ und Y⁸ Wasserstoff bedeuten.

-9-

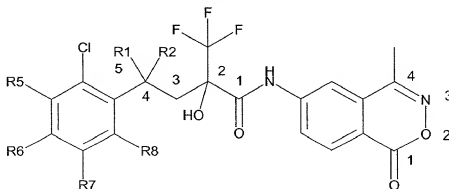
Nichtsteroidale Verbindungen als solche mit einem gemischten Profil aus gestagener und androgener Aktivität in unterschiedlicher Ausprägung sind bereits Gegenstand der WO 98/54159. Die gemäß vorliegender Patentanmeldung zur Herstellung von Arzneimitteln mit entzündungshemmender Wirksamkeit zu verwendenden Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 fallen in den Umfang der in der WO 98/54159 enthaltenen allgemeinen Formel, sind dort jedoch nicht als Gruppe bevorzugt oder als Verbindungen direkt offenbart. Sie sind somit neu und erfüllen aufgrund der für sie aufgefundenen entzündungshemmenden, von unerwünschten metabolischen oder anderen Effekten dissoziierten Wirkung, auch das Patentierungserfordernis der erfinderischen Tätigkeit.

Unerwünschte Wirkungen/Effekte im Sinne der vorliegenden Erfindung sind metabolische Wirkungen oder auch Bindungen an andere Steroidrezeptoren.

Die nachstehend namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I fallen zwar in den Umfang der in der WO 98/54159 aufgeführten allgemeinen Formel, sind aber dort nicht namentlich vorbeschrieben. Sie sind somit neu und erfüllen aufgrund der für sie aufgefundenen entzündungshemmenden, von unerwünschten Nebenwirkungen dissoziierten Wirkung, auch das Patentierungserfordernis der erfinderischen Tätigkeit.

Diese Verbindungen als solche gehören deshalb ebenfalls zum Gegenstand der vorliegenden Erfindung und werden nachfolgend aufgelistet.

Ihre Benennung soll an folgendem Beispiel verdeutlicht werden:



-10-

6-[4-(2-Chlor-3-R⁵-4-R⁶-5-R⁷-6-R⁸-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die folgenden Verbindungen.

- 5 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 10 6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid
- 15 6-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

 00916106, 072704
 102220, 50191600

-14-

(+)-6-[4-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 (-)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10 (-)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylhexanoylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylhexanoylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 (-)-6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2,4-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

20 6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

30 (+)-6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2,3,5-Trifluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

102220 564966

- 15 -

(-)-6-[4-(2,3,5-Trifluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2,3,5-Trifluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 6-[4-(2,3,4-Trifluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(2,3,4-Trifluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2,3,4-Trifluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

10 6-[4-(3-Chlor-2-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(3-Chlor-2-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 (+)-6-[4-(3-Chlor-2-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(4-Chlor-2-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(4-Chlor-2-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

20 (+)-6-[4-(4-Chlor-2-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25 (-)-6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

30 (-)-6-[4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

001515.07204
10220.50100

(+)-6-[4-(2-Bromophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 (-)-6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-

10 valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

20 6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25 (+)-6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

30 (+) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

009115 072704
102220 50151000

-

- [illegible]

-19-

- (+) 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-)-6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) -6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (-)-6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) -6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) -6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) -6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) -6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+) -6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) -6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (+) -6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

0915155*072701

-21-

(-)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5 6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-)-6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+)-6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-

10 trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15 (+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid

(-) 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid

20 (+) 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid

6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

25 (-) 6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

(+) 6-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6-[4-(2-Acetyl-amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

30 (-) 6-[4-(2-Acetyl-amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

004436 072701
102220 2619160

-22-

- (+) 6-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
- 5 (-) 5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
(+) 5-[4-(2-Acetylamino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
5-[4-(5-Fluor-2-mesylaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
- 10 (-) 5-[4-(5-Fluor-2-mesylaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
(+) 5-[4-(5-Fluor-2-mesylaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid
- 15 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (+) 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

H022050504

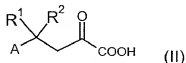
Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können erhalten werden, indem ausgehend von einer käuflich erhältlichen oder nach bekannten Methoden zugänglichen Phenylverbindung die Kette $C(R^1)(R^2)-CH_2-C(OH)(R^3)-B-NH-Ar$ aufgebaut wird, wobei im letzten Schritt der Rest R^3 eingeführt oder unter Bildung der Amidbindung $B-NH-Ar$ das Ringsystem der Formeln (1) oder (2) ($=Ar$) eingeführt wird.

Gewünschtenfalls lassen sich Verbindungen, die nach einem der nachstehenden Verfahren hergestellt wurden und in denen A ein substituierter aromatischer Ring ist, nach bekannten Verfahren an diesem aromatischen Rest selektiv substituieren. Beispiele für dieses Verfahren sind die katalytische Hydrierung von Mehrfachbindungen, die Nitrierung und die Halogenierung. Halogen und Nitrosubstitutionen bieten darüber hinaus die Möglichkeiten zu weiteren Modifikationen. So können etwa Arylbromide mit Bor-, Zinn- oder Zinkreagenzien unter Palladiumkatalyse in der dem Fachmann bekannten Weise umgesetzt werden. Nitroverbindungen können zu Anilinderivaten reduziert werden, beispielsweise hydrogenolytisch, oder mit Metallen, wie. z.B. Eisen oder Zink. Die Anilinderivate können nach Diazotierung in bekannter Weise weiterumgesetzt werden, beispielsweise im Sinne von Sandmeyerreaktionen.

(A)

Eine α -Ketocarbonsäure der allgemeinen Formel II



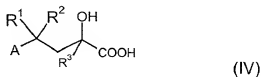
worin A, R^1 und R^2 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, wird entweder

gegebenenfalls verestert, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

-26-



worin R^3 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R^{12} eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeutet, in Gegenwart eines Katalysators oder mit einer Alkylmetallverbindung, beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer Verbindung der Formel IV



umgesetzt. Als Katalysator kommen Fluorid-Salze oder basische Verbindungen wie Alkalicarbonat infrage (J. Am. Chem. Soc. **111**, 393 (1989)).

Gegebenenfalls wird der Ester wieder gespalten und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei anschließend der Rest R^{13} abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen oder

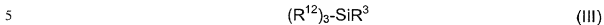
direkt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,

-27-

gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion durch z.B. Überführung in das Säurechlorid, umgesetzt, wobei anschließend in beliebiger Reihenfolge der Rest R^{13} abgespalten wird und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

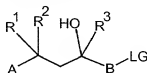


worin R^3 und R^{12} die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen.

10

(B)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



(VI)

- 15 worin A, B, R^1 , R^2 und R^3 die in Formel I angegebene Bedeutung haben und LG eine beliebige Fluchtgruppe bedeutet, wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



- 20 wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, wobei anschließend der Rest R^{13} abgespalten wird, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen.

- Die Verbindung der allgemeinen Formel VI kann dabei gegebenenfalls auch nur als Zwischenprodukt, das wenn gewünscht isoliert, oder auch nur in situ erzeugt werden kann, gebildet werden. z.B. kann es sich um ein intermediär aus einer entsprechenden Carbonsäure gebildetes Säurechlorid handeln. Als Fluchtgruppen seien dafür beispielsweise ein Fluor, Chlor- oder Bromatom oder wenn kein intermediäres Säurechlorid gebildet wird, der Mesylatrest oder
- 30 Tosylatrest genannt.

-28-

Die Bindung der Substanzen an den Glucocorticoid-Rezeptor (GR) wird mit Hilfe eines rekombinant hergestellten Rezeptors überprüft. Cytosolpräparationen von Sf9 Zellen, die mit rekombinanten Baculoviren, die für den GR kodieren, infiziert worden waren, werden für die Bindungsuntersuchungen eingesetzt. Im

- 5 Vergleich zur Bezugssubstanz [3 H]-Dexamethason zeigen die Substanzen eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR.

Des weiteren zeigen diese Verbindungen im Mineralcorticoid-Rezeptor (MR)-Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparaten aus Sf9 Zellen, die mit Baculoviren codierend für den MR infiziert waren, und von [3 H]-Aldosteron als Bezugssubstanz Affinitäten zum MR.

- 15 Als wesentlicher, molekularer Mechanismus für die anti-inflammatorische Wirkung von Glucocorticoiden wird die durch den GR vermittelte Hemmung der Transkription von Cytokinen, Adhäsionsmolekülen, Enzymen und anderer pro - inflammatorischen Faktoren angesehen. Diese Hemmung wird durch eine Interaktion des GR mit anderen Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF-kappa-B, bewirkt (zur Übersicht siehe Cato, ACB and Wade E, BioEssays **18**, 371-378 1996).

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen die durch Lipopolysaccharid (LPS) ausgelöste Sekretion des Cytokins IL-8 in der menschlichen Monozytenzelle THP-1. Die Konzentration der Cytokine wurde im Überstand mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Kits bestimmt.

- 25 Die anti - inflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden im Tierexperiment durch Testen in der Crotonöl - induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet (J. Exp. Med. (1995), **182**, 99-108). Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die Ohren appliziert. Die Testsubstanzen wurden gleichzeitig oder zwei Stunden vor dem Crotonöl ebenfalls topisch oder systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem, die Peroxidaseaktivität als Maß für die Einwanderungen von Granulozyten und die
- 30

Elastaseaktivität als Maß für die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen in diesem Test sowohl nach topischer, als auch nach systemischer Applikation die drei oben genannten Entzündungsparameter.

5

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Glucocorticoid - Therapie ist der sogenannte "Steroiddiabetes" [vgl. Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998]. Ursache hierfür ist

10

die Stimulation der Gluconeogenese in der Leber durch Induktion der hierfür verantwortlichen Enzyme und durch freie Aminosäuren, die aus dem Abbau von Proteinen (katabole Wirkung der Glucocorticoide) entstehen. Ein Schlüsselenzym des katabolen Stoffwechsels in der Leber ist die Tyrosinaminotransferase (TAT). Die Aktivität dieses Enzyms kann photometrisch

15

aus Leberhomogenaten bestimmt werden und stellt ein gutes Maß für die unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I induzieren in diesem Test in Dosen,

20

in denen sie anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringem Maße die Tyrosinaminotransferase.

Zusammenfassend zeigen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I gegenüber den bisherig verwendeten steroidal Glucocorticoiden folgende

25

Eigenschaften:

- nichtsteroidale Struktur (d.h. die Substanzen sind noch wirksam bei Patienten, die aufgrund einer allergischen Reaktion gegen die Steroidgrundstrukturen herkömmlicher Glucocorticoide für die Therapie mit diesen nicht mehr zugänglich sind (vgl. Lutz, ME, el-Azhary RA, Mayo Clin. Proc. 72, 1141-1144, 1997).

30

- ähnlich gute anti-inflammatorische Wirkung bei geringer metabolischer Wirkung

-30-

Aufgrund ihrer anti-inflammatorischen und zusätzlichen anti-allergischen, immunsuppressiven und anti-proliferativen Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Medikamente zur Behandlung oder Prophylaxe folgender Krankheitszustände bei Säugetieren und Menschen Verwendung finden: Dabei steht der Begriff „ERKRANKUNG“ für die folgenden Indikationen:

- (i) Lungenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 10 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen jeglicher Genese, vor allem Asthma bronchiale
 - Bronchitis unterschiedlicher Genese
 - Alle Formen der restriktiven Lungenerkrankungen, vor allem allergische Alveolitis,
 - 15 - Alle Formen des Lungenödems, vor allem toxisches Lungenödem
 - Sarkoidosen und Granulomatosen, insbesondere Morbus Boeck
- (ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 20 - Alle Formen rheumatischer Erkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, akutes rheumatisches Fieber, Polymyalgia rheumatica
 - Reaktive Arthritis
 - Entzündliche Weichteilerkrankungen sonstiger Genese
 - Arthritische Symptome bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen)
 - 25 - Traumatische Arthritiden
 - Kollagenosen jeglicher Genese, z.B. systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, Polymyositis, Dermatomyositis- Sjögren-Syndrom, Still-Syndrom, Felty-Syndrom
- (iii) Allergien, die mit entzündlichen, und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:
 - 30 - Alle Formen allergischer Reaktionen, z.B. Quincke Ödem, Heuschnupfen, Insektenstich, allergische Reaktionen auf Arzneimittel, Blutderivate, Kontrastmittel etc., Anaphylaktischer Schock, Urtikaria, Kontaktdermatitis

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible][illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

[illegible][illegible]

- [illegible]

- Colitis Ulcerosa
- Gastritis
- Refluxoesophagitis
- Gastroenteritiden anderer Genese, z.B. einheimische Sprue

5 (ix) Proktologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Analekzem
- Fissuren
- Hämorrhoiden

10 - idiopathische Proktitis

(x) Augenerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- allergische Keratitis, Uveitis, Iritis,
- Konjunktivitis

15 - Blepharitis

- Neuritis nervi optici

- Chorioiditis

- Ophthalmia sympathica

20 (xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- allergische Rhinitis, Heuschnupfen
- Otitis externa, z.B. bedingt durch Kontaktexem, Infektion etc.
- Otitis media

25 (xii) Neurologische Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Hirnödem, vor allem Tumor-bedingtes Hirnödem
- Multiple Sklerose
- akute Encephalomyelitis
- Meningitis

30 - verschieden Formen von Krampfanfällen, z.B. BNS-Krämpfe

(xiii) Bluterkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Erworbene hämolytische Anämie

- Idopathische Thrombocytopenia

(xiv) Tumorerkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Akute lymphatische Leukämie

5 - Maligne Lymphome

- Lymphogranulomatosen

- Lymphosarkome

- Ausgedehnte Metastasierungen, vor allem bei Mamma- Bronchial- und Prostatakarzinom

10 (xv) Endokrine Erkrankungen, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- Endokrine Orbitopathie

- Thyreotoxische Krise

- Thyreoiditis de Quervain

15 - Hashimoto Thyreoiditis

- Morbus Basedow

(xvi) Organ- und Gewebstransplantationen , Graft-versus-host-disease(xvii)

Schwere Schockzustände, z.B anaphylaktischer Schock , systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

20 (xviii) Substitutionstherapie bei:

- angeborene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitales adrenogenitales Syndrom

- erworbene primäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. Morbus Addison, autoimmune Adrenalitis, postinfektiös, Tumoren, Metastasen etc.

25 - angeboren sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. kongenitaler Hypopituitarismus

- erworbene sekundäre Nebenniereninsuffizienz, z.B. postinfektiös, Tumoren etc.

(xix) Emesis, die mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen

30 Prozessen einhergehen:

- z.B. in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten bei Zytostika - bedingten Erbrechen.

(xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese, z.B. Lumbago

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Therapie und Prophylaxe weiterer oben nicht genannter Krankheitszustände eingesetzt werden, für die heute synthetische Glucocorticoide verwendet werden (siehe dazu Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998).

Alle zuvor genannten Indikationen (i) bis (xx) sind ausführlich beschrieben in Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998.

Für die therapeutische Wirkungen bei den oben genannten Krankheitszuständen ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der Wirkstärke der Verbindung der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände, sowie der Verwendung als Prophylaktikum oder Therapeutikum ab.

Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Formel I oder deren Gemisch zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von einer ERKRANKUNG;

(ii) ein Verfahren zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welches Verfahren eine Verabreichung einer Verbindungsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Verbindungsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von einer ERKRANKUNG, welche Behandlung eines der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

-35-

Im allgemeinen sind bei Tieren zufriedenstellende Resultate zu erwarten, wenn die täglichen Dosen einen Bereich von 1 μg bis 100.000 μg der erfindungsgemäßen Verbindung pro kg Körpergewicht umfassen. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise dem Menschen, liegt eine empfohlene tägliche

- 5 Dosis im Bereich von 1 μg bis 100.000 μg pro kg Körpergewicht. Bevorzugt ist eine Dosis von 10 bis 30.000 μg pro kg Körpergewicht, mehr bevorzugt eine Dosis von 10 bis 10.000 μg pro kg Körpergewicht. Zum Beispiel wird diese Dosis zweckmäßigerweise mehrmals täglich verabreicht. Zur Behandlung eines akuten Schocks (z.B. anaphylaktischer Schock) können Einzeldosen gegeben
- 10 werden, die deutlich über den oben genannten Dosen liegen.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Verbindungen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Füllstoffen,

15 Zerfallsbeeinflussern, Bindemitteln, Feuchthaltemitteln, Gleitmitteln, Absorptionsmitteln, Verdünnungsmitteln, Geschmackskorrigentien, Färbemitteln usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt. Dabei ist auf Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980) hinzuweisen.

Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, Pastillen, Suspensionen, Emulsionen oder Lösungen in Frage.

25 Für die parenterale Applikation sind Injektion- und Infusionszubereitungen möglich.

Für die intraartikulären Injektion können entsprechend zubereitet

30 Kristallsuspensionen verwendet werden.

Für die intramuskuläre Injektion können wässrige und ölige Injektionslösungen oder Suspensionen und entsprechende Depotpräparationen Verwendung finden.

Für die rektale Applikation können die neuen Verbindungen in Form von Suppositorien, Kapseln, Lösungen (z.B. in Form von Klysmen) und Salben sowohl zur systemischen, als auch zur lokalen Therapie verwendet werden.

5

Zur pulmonalen Applikation der neuen Verbindungen können diese in Form von Aerosolen und Inhalaten verwendet werden.

10 Für die lokale Anwendung an Augen, äußerem Gehörgang, Mittelohr, Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen können die neuen Verbindungen als Tropfen, Salben und Tinkturen in entsprechenden pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden.

15 Für die topische Auftragung sind Formulierungen in Gelen, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Puder, Milch und Tinkturen möglich. Die Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sollte in diesen Zubereitungen 0.01% - 20% betragen, um eine ausreichende pharmakologische Wirkung zu erzielen.

20 Die Erfindung umfaßt ebenfalls die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff. Weiterhin gehört zur Erfindung die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I als therapeutischen Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen und annehmbaren Hilfsstoffen und Trägerstoffen. Ebenfalls umfaßt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eines der pharmazeutisch
25 aktiven, erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Gemisch und ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe und Trägerstoffe enthält.

00045-072701
1022653340

-37-

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie darauf beschränken zu wollen. Die Synthesen von wichtigen Vorstufen, die im Rahmen des experimentellen Teils nicht offenbart sind, sind bereits Stand der Technik, und können zum Beispiel aus der WO 98/54159 entnommen werden.

Experimenteller Teil

Beispiel 1

6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Beispiel 2

5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid

Vorstufen:

2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril

5,25 g (5-Fluor-2-methylphenyl)acetonitril und 5,25 ml Methyljodid werden in 70 ml Dimethylformamid gelöst und in 2,5 Stunden unter Eiskühlung mit 2,7 g Natriumhydrid (80%) versetzt. Nach 3 Stunden bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Eiswasser und Ethylacetat versetzt, mit 1 M Salzsäure angesäuert und die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt. Es werden 6,1 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril als Öl erhalten.

2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd

6,1 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril, gelöst in 60 ml Toluol, werden bei -70 °C in 45 Minuten mit 44 ml 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol versetzt. Nach 4 Stunden bei -78 °C werden 120 ml Ethylacetat zugegottropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und dreimal mit 2 N

-38-

Schwefelsäure und einmal mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase wird getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Nach Destillation erhält man 5,3 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd vom Kp. 120 °C/ 0.031 hPa.

5 **4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure**

- Eine Lösung von 8,04 ml 2-Diethylphosphono-2-ethoxyessigsäure-ethylester in 40ml Tetrahydrofuran wird unter Eiskühlung innerhalb von 20 Minuten mit 16,5 ml einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran-Heptan-Toluol versetzt und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Innerhalb von 30 Minuten wird
- 10 eine Lösung von 5,2 g 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd in 30 ml Tetrahydrofuran bei 0°C dazugetropft. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wird 2 N Schwefelsäure zugegeben, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Das Rohprodukt wird mit 100 ml 2 M Natronlauge verseift. Man erhält 5 g Säure, die mit 450 ml 2 N Schwefelsäure unter starkem
- 15 Rühren unter Rückfluss mehrere Stunden erhitzt wird. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Waschen mit Wasser werden 4 g 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure als gelbliches Öl erhalten.

5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid

- 20 950 mg 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure in 15 ml Dimethylacetamid werden bei -10°C mit 0,322 ml Thionylchlorid versetzt, 30 Minuten bei -10 °C und 1 Stunde bei 0 °C gerührt und mit 750 mg 5-Aminophthalid vereinigt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 2 M Salzsäure und Ethylacetat versetzt, die organische Phase mit Wasser neutral
- 25 gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (3:2) und Umkristallisation aus Diisopropylether werden 486 mg 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid vom Fp. 153 °C erhalten.

30 **6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

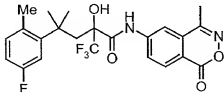
wurde analog zum 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid unter Verwendung von 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-

-39-

methyl-2-oxovaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp.186 °C.

5

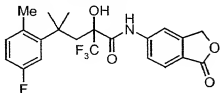
6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- 514 mg 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on in 10ml Dimethylformamid werden bei 0 °C mit 192 mg Cäsiumcarbonat und 0,44 ml Trifluormethyl(trimethyl)silan vereinigt. Nach 1 Stunde bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird erneut auf 0 °C abgekühlt und mit 1,3 ml einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten bei 0°C wird 2 N Schwefelsäure und Ethylacetat zugegeben, die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (3:2) erhält man 220 mg 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on, Fp. 175-176 °C.

20

5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid



- wird analog Beispiel 1 aus 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid erhalten, Fp. 165-168 °C.

25

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 1:

-40-

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 1 wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD[®], Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (9:1, vv) getrennt. Man erhält so aus 140 mg Racemat:

- 5 **(-) 6-[4-(5-Fluor-2-tolyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on** als erste Fraktion: 57 mg, [Fp. 203-204°C, $\alpha_D = -92,7^\circ$ ($c = 0,5$ in Tetrahydrofuran)] und

- 10 **(+) 6-[4-(5-Fluor-2-tolyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on** als zweite Fraktion: 56 mg, [Fp. 202-203°C]

Beispiel 3

- 15 **6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

Vorstufen:

- 20 **2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionitril**

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen Verfahren wird 2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionitril synthetisiert, Kp. 100 °C/ 0.04 hPa.

- 25 **2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd**

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-methylpropionaldehyd, Kp. 120 °C/ 0.04 hPa, erhalten.

- 30 **4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure**

51877WO/ 20.07.01

-41-

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure als Öl erhalten.

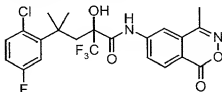
5

6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovalerolamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

wird analog zu 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovalerolamino]phthalid aus 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-

10 oxovaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 198-199 °C.

6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvalerolamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



15 wurde analog Beispiel 1 aus 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovalerolamino]-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 201-203 °C.

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 3:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 3 wird durch Chromatographie an

20 chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (19:1, vv) getrennt. Man erhält so aus 190 mg Racemat:

(-) 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvalerolamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als erste

25 Fraktion: 61 mg, [Fp. 247-249°C, $\alpha_D = -74,2^\circ$ (c= 0,5 in Tetrahydrofuran)] und

(+) 6-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvalerolamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als zweite

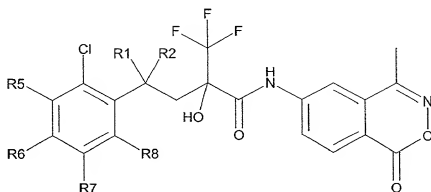
Fraktion: 74 mg, [Fp. 247-249°C]

30

Analog zu Beispiel 3 werden die Verbindungen der Tabellen 1-3 erhalten.

Chlor-Verbindungen:

5



10 **Tabelle 1:**

Verbindung	R5	R6	R7	R8	R1 / R2	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
1	H	H	H	H	CH ₃	169-171	Racemat
2	H	H	H	H	CH ₃	198	-173,3
3	H	H	H	H	CH ₃	199	(+)-Form
4	F	H	H	H	CH ₃	189-192	Racemat
5	F	H	H	H	CH ₃	189-192	-89,1
6	F	H	H	H	CH ₃	220-223	+78,2
7	H	F	H	H	CH ₃	208-209	Racemat
8	H	F	H	H	CH ₃	179	-77,1
9	H	F	H	H	CH ₃	181-182	+74,6
10	H	H	H	F	CH ₃	222-224	Racemat
11	H	H	H	F	CH ₃	232-235	-110,0
12	H	H	H	F	CH ₃	230-233	+106,0
13	Cl	H	H	H	CH ₃	228-230	Racemat
14	Cl	H	H	H	CH ₃	252-254	-32,8
15	Cl	H	H	H	CH ₃	255-256	+29,3
16	H	Cl	H	H	CH ₃	249-253	Racemat
17	H	Cl	H	H	CH ₃	253-255	-126,2

-43-

18	H	Cl	H	H	CH ₃	252-256	(+)-Form
19	H	H	Cl	H	CH ₃	210-211	-96,7
20	H	H	Cl	H	CH ₃	208-209	100,8
21	H	Br	H	H	CH ₃	155-157	Racemat
22	H	Br	H	H	CH ₃	151-152	-16,6
23	H	Br	H	H	CH ₃	150-155	(+)-Form
24	OH	H	H	H	CH ₃	235-241	-75,3
25	OH	H	H	H	CH ₃	236-240	+76,0

Fluor-Verbindungen:

5

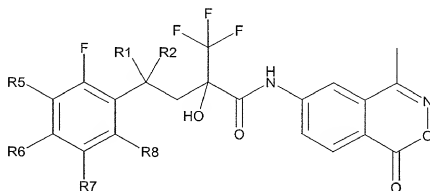
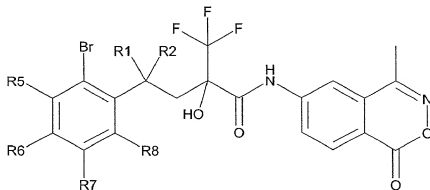


Tabelle 2:

Verbindung	R5	R6	R7	R8	R1 / R2	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
26	H	H	H	H	CH ₃	220	-85,5
27	H	H	H	H	CH ₃	227	(+)-Form
28	F	H	H	H	CH ₃	204	Racemat
29	F	H	H	H	CH ₃	204-205	-90,3
30	F	H	H	H	CH ₃	204-205	+83,0
31	H	F	H	H	CH ₃	175-176	-83,8
32	H	F	H	H	CH ₃	176-177	(+)-Form
33	H	H	F	H	CH ₃	174	-81,5
34	H	H	F	H	CH ₃	174-176	(+)-Form
35	H	H	H	F	CH ₃	205-210	Racemat

-44-

36	H	H	H	F	CH ₃	230-240	-71,3
37	H	H	H	F	CH ₃	240-245	(+)-Form
38	F	H	F	H	CH ₃	209	Racemat
39	Cl	H	H	H	CH ₃	189-192	-64,0
40	Cl	H	H	H	CH ₃	184-187	(+)-Form
41	H	Cl	H	H	CH ₃	239-141	Racemat
42	H	Cl	H	H	CH ₃	210-215	-67,7
43	H	Cl	H	H	CH ₃	198-199	(+)-Form
44	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	197-200	Racemat

Brom-Verbindungen:5 **Tabelle 3:**

Verbindung	R5	R6	R7	R8	R1 / R2	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
45	H	H	H	H	CH ₃	186-191	Racemat
46	H	H	H	H	CH ₃	209-211	-65,0
47	H	H	H	H	CH ₃	205-207	+66,0

Beispiel 4

5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]phthalid

Vorstufen

2-(3-Fluorphenyl)-2-methylpropionitril

-46-

Kugelrohrdestillation erhält man 4,45 g 4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester (Kp. 100 °C/ 0.04 hPa).

4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester

4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester

3,3 g 4-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester werden in 20 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei 0 °C mit 0,84 ml 100 proz. Salpetersäure versetzt. Nach 3 Stunden bei 0 °C und 16 Stunden bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Eis gegossen, das Kristallinat abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisierung aus Hexan werden 2,5 g 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester vom Fp. 66-67 °C erhalten.

Aus der Mutterlauge fallen nach Chromatografie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (8:1) als erste Fraktion weitere 500 mg 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester und als zweite Fraktion 800 mg

4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester als Öl an.

4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure

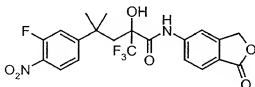
2,4 g 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester werden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 60 ml 1 M Natronlauge vereinigt. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst, bei 0 °C angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt. Nach Kristallisation aus Diisopropylether wird 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure vom Fp. 130-131 °C erhalten.

5-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]phthalid

-48-

wird wie unter Beispiel 4 für 4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure beschrieben aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure-ethylester als Öl erhalten.

5 **5-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]phthalid**

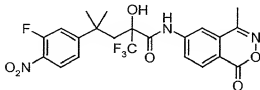


wird analog zu Beispiel 4 aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure und 5-Aminophthalid erhalten, Fp. 188-189 °C.

10

Beispiel 7

6-[4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



15 wird analog zu Beispiel 4 aus 4-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 236-237 °C.

Beispiel 8**6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

5

Vorstufen:**3-Methyl-2-butensäure-(4-fluorphenyl)amid**

- Eine Lösung von 10.0 g (0.1 mol) 3-Methyl-2-butensäure in 200 mL THF wird mit 9.4 mL (0.1 mol) Chlorameisensäure-ethylester und 14.1 mL (0.1 mol) Triethylamin bei 0 °C versetzt. Nach 10 min bei Raumtemp. werden 10.6 mL (0.11 mol) 4-Fluoranilin dazu gegeben. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemp. gerührt, mit Wasser verdünnt und mit Essigester (1 L) extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt. Ausbeute 18.8 g.

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.92 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 5.71 (sept, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.13 (br., 1H), 7.50 (br., 2H).

3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon

- 9.4 g (48.7 mmol) 3-Methyl-2-butensäure-(4-fluorphenyl)amid werden auf 130-140 °C erhitzt und portionsweise mit 9.6 g (73.5 mmol) Aluminiumtrichlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Temp. noch 30 min bei 80 °C gehalten. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen und behandelt vorsichtig mit 60 mL Eiswasser. Nach Zugabe von 150 mL Chloroform wird der Ansatz 15 min gerührt, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert (3 x 150 mL). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 6.0 g.
- ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 2.48 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.88 (td, 1H), 7.02 (dd, 1H), 9.02 (br., 1H).

1-tert-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon

H220: S21, S36, S45

Eine Lösung von 6.0 g (30.9 mmol) 3,4-Dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon in 200 mL THF wird mit 8.8 g (40.2 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 4.9 g (40.2 mmol) DMAP versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester

5 gereinigt: Ausbeute: 9.0 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 1.61 (s, 9H), 2.50 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H).

3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl-1-butanol

10 Zu einer Lösung von 44 g (0.15 mol) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-3,4-dihydro-4,4-dimethyl-6-fluor-2-chinolon in 1 L THF werden 375 mL (0.75 mol) einer wässrigen 2 M Lithiumhydroxid-Lösung gegeben. Nach 24 h bei Raumtemp. wird der Ansatz eingeeengt, mit 10 proz. Citronensäure auf pH 4 gebracht und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl

15 gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 34.0 g 3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methylbuttersäure [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.62 (br.s, 15 H), 2.77 (s, 2H), 6.41 (br. 1H), 6.93 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.20 (br. 1H)], die in 1 L THF gelöst und bei 0 °C mit 17 mL (121 mmol)

20 Triethylamin und 11.5 mL (121 mmol) Chlorameisensäure-ethylester versetzt wird. Nach 10 min bei 0 °C werden 20.7 g (546 mmol) Natriumborhydrid dazu gegeben und 1 L MeOH langsam dazu getropft. Der Ansatz wird noch 30 min bei 0 °C gerührt, eingeeengt und mit Essigester verdünnt. Man wäscht mit ges. NaCl, trocknet über Na_2SO_4 und reinigt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester. Ausbeute: 6.7 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.40 (s, 6H), 1.51 (s, 9H), 2.06 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 6.32 (br. s, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (br., 1H).

2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester

30 Eine Lösung von 6.7 g (22.7 mmol) 3-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl-1-butanol in 200 mL Pyridin werden bei 0 °C mit 5.6 mL Pivaloylchlorid versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird Wasser dazu gegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt, mit 10

proz. Citronensäure, Wasser, ges. NaHCO_3 und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 9.0 g 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester. 6.1 g (16 mmol) davon werden in 100 mL Dichlormethan gelöst und mit 30 mL Trifluoressigsäure versetzt. Nach 30 min bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester verdünnt, mit Wasser, ges. NaHCO_3 und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 4.0 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.15 (s, 9H), 1.46 (s, 6H), 2.15 (t, 2H), 3.67 (br. 2H), 3.92 (t, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H).

2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester

Eine Lösung von 1.9 g (8.5 mmol) Kupfer(II)bromid und 1.4 mL (7.0 mmol) *tert*-Butylnitrit in 10 mL Acetonitril wird auf 65 °C erwärmt und innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 2.0g (7.1 mmol) 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-amino-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester in 10 mL Acetonitril versetzt. Nach 5 min bei 65 °C läßt man auf Raumtemp. abkühlen, engt ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester: Ausbeute 1.6 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.12 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 2.41 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 6.79 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H).

3-(2-Brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutanol

Bei -20 °C wird eine Lösung von 1.97 g (5.7 mmol) 2,2-Dimethylpropionsäure-[3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methyl]butylester in 20 mL Toluol mit 11.9 mL (14.3 mmol) einer 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Toluol-Lösung versetzt. Nach 30 min bei -20 °C wird der Ansatz auf -70 °C abgekühlt und mit 4 mL Isopropanol und 6 mL Wasser versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wird der Ansatz filtriert und das Filtrat i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.25 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.52 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H).

2-[1-Benzoyl-3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutyl]furan

Eine Lösung von 1.0 g (3.8 mmol) 3-(2-Brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutanol in 24 mL Dichlormethan wird mit 8.5 mL DMSO, 2.66 mL (19.2 mmol) Triethylamin und 1.23 g (7.7 mmol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex behandelt. Nach 1 h bei

5 Raumtemp. wird der Ansatz mit 30 mL ges. NH_4Cl versetzt und nach 15 min mit 400 mL Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (1.1 g) wird in 8 mL THF gelöst und bei -70°C innerhalb von 30 min zu einer Lösung von 2-Furyllithium in 38 mL THF gegeben, die aus 0.85 mL Furan (11.5 mmol) und 7.7 mL (12.3 mmol)

10 einer 1.6 M $n\text{BuLi}$ -Hexan-Lösung nach A. Dondoni et al., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5484 hergestellt wird. Nach 1.5 h bei -70°C wird der Ansatz auf 50 mL ges. NH_4Cl gegossen und mit 400 mL MTBE extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (1.1 g) wird in 40 mL Pyridin gelöst und zunächst mit 0.9 mL (7.7 mmol) Benzoylchlorid bei 0°C

15 versetzt. Nach 2 h bei 0°C und 2 h bei Raumtemp. werden 30 mg DMAP dazu gegeben und nach weiteren 2 h bei Raumtemp. nochmals 0.9 mL (7.7 mmol) Benzoylchlorid. Nach 18 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 3 mL Wasser versetzt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 400 mL MTBE aufgenommen und die resultierende Lösung mit 10 proz. Citronensäure und

20 ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.46 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.52 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.53 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 6.10 (dd, 1H), 6.26 (m, 2H), 6.49 (ddd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.34 (m, 4H),

25 7.48 (m, 1H), 7.81 (m, 2H).

2-Benzoyl-4-(2-brom-5-fluorphenyl)-4-methylvaleriansäure-methylester

Eine Suspension von 10.9 g (50.8 mmol) Natriumperiodat in 140 mL Wasser-Acetonitril-Tetrachlormethan (4:2:1) wird mit 45 mg (0.34 mmol)

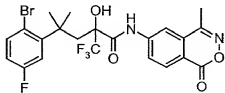
30 Ruthenium(IV)oxid-Hydrat versetzt. Nach 10 min gibt man eine Lösung von 2-[1-Benzoyl-3-(2-brom-5-fluorphenyl)-3-methylbutyl]furan in 40 mL Acetonitril dazu, rührt weitere 10 min und gießt den Ansatz auf 400 mL ges. Na_2SO_3 . Mit 10 proz. Citronensäure wird ein pH 5 eingestellt und der Ansatz mit Essigester extrahiert.

-54-

gegeben. Nach 1.5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 150 mL MTBE verdünnt, mit einer Lösung von 1.2 g NaHCO_3 und 4.0 g Na_2SO_3 in 50 mL Wasser, ges. NaHCO_3 und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand (250 mg) wird in 16 mL THF-EtOH (1:1) aufgenommen und mit 3.9 mL (3.9 mmol) einer 1 M Natronlauge versetzt. Nach 30 min wird der Ansatz i. Vak. konzentriert, mit 20 mL Wasser verdünnt und mit MTBE gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 10 proz. Schwefelsäure angesäuert (pH 2) und mit 100 mL Essigester und 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (NaSO_4) und i. Vak. eingengt. Zu der Lösung des Rückstands (230 mg) in 5 mL Dimethylacetamid werden bei -6°C 0.06 mL (0.92 mmol) Thionylchlorid getropft. Nach 20 min bei -6°C werden 201 mg (1.14 mmol) 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on dazu gegeben. Der Ansatz wird 15 h bei Raumtemp. gerührt, mit 50 mL 10 proz. Citronensäure angesäuert und mit 150 mL MTBE ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 290 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}]_6\text{-DMSO}$), δ (ppm) = 1.57 (s, 6H), ~2.5 (s, 3H; unter dem DMSO-Signal), 3.89 (s, 2H), 7.03 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (m, 2H), 11.03 (br., 1H);
MS (CI) m/z = 461, 463 (M^+).

6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



Zu einer Lösung von 290 mg (0.63 mmol) 6-[4-(2-Brom-5-fluorphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on in 7 mL DMF werden 0.23 mL (1.25 mmol) Trifluormethyl(trimethyl)silan und 256 mg (0.79 mmol) Cäsiumcarbonat bei 0°C gegeben. Nach 24 h wird die gleiche Menge an Silan und Base hinzu gefügt und weitere 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz

-55-

wird mit 150 mL Essigester verdünnt, mit Wasser und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands an Kieselgel liefert 230 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.55 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.10 (br. s, 1H), 6.63 (ddd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.52 (br.s, 1H);
MS (CI) m/z = 531, 533 (M^+).

Beispiel 9

6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Vorstufen:

4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)indan

Zu einer Lösung von 1.6 g (10 mmol) 4-Acetylindan (F. Dallacker, J. Van Wersch, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 2565) in 40 mL THF werden bei 0 °C 10 mL (14 mmol) einer 1.4 M Methylmagnesiumbromidlösung in Toluol-THF (3:1) getropft.

Nach 30 min bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit 200 mL Essigester verdünnt, mit 1 M Salzsäure, und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.64 g Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.64 (s, 6H), 1.74 (s, 1H), 2.07 (pent, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.29 (m, 1H).

6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure

0.63 g (3.4 mmol) 4-(1-Hydroxy-1-methylethyl)indan werden mit 0.96 g (5.1 mmol) 2-Trimethylsiloxyacrylsäure-ethylester (H. Sugimura, K. Yoshida, *Bull.*

Chem. Soc. Jpn. **1992**, 65, 3209) in 20 mL Dichlormethan vorgelegt und bei -70 °C mit 0.31 mL (2.6 mmol) Zinn(IV)chlorid behandelt. Nach 20 min bei -70 °C wird der Ansatz in halbkonzentrierte Kaliumcarbonat-Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit ges. NaCl,

-56-

gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Man erhält 0.89 g eines Öls, das in 30 mL EtOH-THF (2:1) gelöst und mit 12.8 mL (12.8 mmol) 1 M NaOH zur Reaktion gebracht wird. Nach 2 h bei Raumtemp. wird der Ansatz i. Vak. eingeengt und der Rückstand in 30 mL Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Ether gewaschen und mit 50 mL 1 M Salzsäure angesäuert. Extraktion mit Essigester, Trocknen (Na_2SO_4) und Einengen liefert 0.64 g Säure.

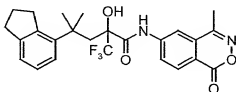
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.52 (s, 6H), 2.07 (pent, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 5.02 (br.), 7.04-7.17 (m, 3H).

6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovalerolamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

0.63 g (2.6 mmol) 6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure und 0.69 g (3.9 mmol) 6-Amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on werden wie in Beispiel 1 beschrieben in 0.31 g Produkt übergeführt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.56 (s, 6H), 2.08 (pent, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.87 (br. s, 1H).

6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvalerolamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



In Anlehnung an die Vorschriften von Beispiel 1 werden 0.31 g (0.77 mmol) 6-[4-(Indan-4'-yl)-4-methyl-2-oxovalerolamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on mit 0.56 mL (3.1 mol) Trifluormethyl(trimethyl)silan und 626 mg (1.9 mmol) Cäsiumcarbonat in 9 mL DMF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester werden 90 mg Produkt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.76-2.92 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 3.17 (t, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.88 (br. s, 1H);

MS (CI) $m/z = 475$ (MH^+).

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 9:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 9 wird durch Chromatographie an

- 5 chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (95:5, vv) getrennt. Man erhält so aus 830 mg Racemat:

(-) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als erste Fraktion: 310 mg, [MS (CI) $m/z = 475$ (MH^+), $\alpha_D = -55,7^\circ$ ($c = 0,5$ in Tetrahydrofuran)] und

(+) 6-[4-(Indan-4'-yl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als zweite Fraktion: 280 mg, [Fp. 196-197°C, $\alpha_D = +55,7^\circ$ ($c = 0,5$ in Tetrahydrofuran)]

Beispiel 10

6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

2-Benzoyl-4-(5-fluor-2-vinylphenyl)-4-methylvaleriansäure-methylester

Eine Lösung von 0.53 g (1.25 mmol) 2-Benzoyl-4-(2-brom-5-fluorphenyl)-4-methylvaleriansäure-methylester und 77 mg (0.07 mmol)

25 Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 40 mL Toluol werden mit Vinyl(tributyl)stannan 8 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt: 320 mg Produkt.

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm) = 1.51 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.44 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.14 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.43 (dd, 1H), 6.77 (td, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.80 (d, 2H).

4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methylvaleriansäure-methylester

-58-

Analog Beispiel 8 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.48 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.98 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.50 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 5.41 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H).

5

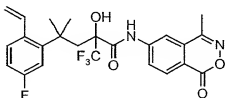
6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog Beispiel 8 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.56 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 5.28 (dd, 1H), 5.34 (dd, 1H), 6.91 (td, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.98 (br., 1H).

10

6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



15

Analog Beispiel 8 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.47 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 5.45 (dd, 1H), 5.50 (dd, 1H), 6.85 (td, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.73 (br.s, 1H);

20

MS (ES+) m/z = 479 (MH^+).

102270.5615.0000

Beispiel 11**6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

5

2-Methyl-2-(4-trifluomethylphenyl)propionitril

Eine Lösung von 6.80 g (41.4 mmol) 4-Fluorbenzotrifluorid in 250 ml Toluol wird bei 0 °C mit 124 mL (62 mmol) einer 0.5 M Kaliumhexamethyldisilazid-THF-Lösung und 9.44 g (137 mmol) Isobuttersäurenitril versetzt. Der Ansatz wird 4 h bei 60 °C gerührt, und nach Abkühlung mit Wasser und Essigester verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 10 proz. H₂SO₄ und ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt.

10

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester ergibt 7.68 g Produkt.

15

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.76 (s, 6H), 7.62 (d, 2H), 7.68 (d, 2H).

4-Methyl-4-(4-trifluomethylphenyl)-2-pentensäure-ethylester

Eine Lösung von 7.6 g (36 mmol) 2-Methyl-2-(4-trifluomethylphenyl)propionitril in 250 mL Toluol wird bei -70 °C mit 57 mL (68 mmol) einer 1.2 M

20

Diisobutylaluminiumhydrid-Toluol-Lösung versetzt. Nach 1 h bei -70 °C wird 10 proz. Weinsäure dazugetropft und 15 min bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit Ether verdünnt, die organische Phase abgetrennt und mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt: 7.96 g roher 2-Methyl-2-(4-trifluomethylphenyl)propionaldehyd. Davon werden 2.05 g (9.25 mmol) in 6 mL DME gelöst und zu einer Lösung, die aus 3.10 g (13.9 mmol)

25

Phosphonoessigsäure-triethylester und 0.55 g (13.9 mmol) 60 proz. Natriumhydrid in 12 mL DME bereitete, getropft. Nach 1 h bei Raumtemp.

wird der Ansatz mit ges. NH₄Cl versetzt und mit Essigester und Wasser verdünnt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Essigester

30

extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt: 1.72 g Produkt.

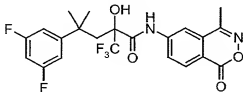
-60-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.30 (t, 3H), 1.49 (s, 6H), 4.21 (q, 2H), 5.82 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.59 (d, 2H).

2-Hydroxy-4-methyl-4-(4-trifluormethylphenyl)valeriansäure-ethylester

- 5 1.72 g (6.0 mmol) 4-Methyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-2-pentensäure-ethylester werden in Essigester in Gegenwart von 0.17 g 10 proz. Palladium/Aktivkohle-Katalysator 15 h in einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Der Ansatz wird über Celite filtriert und i. Vak. eingeengt: 1.72 g 4-Methyl-4-(4-trifluormethylphenyl)valeriansäure-ethylester. Davon werden 0.57 g (2.0 mmol) in
- 10 7 mL THF gelöst und bei -78°C mit 5.6 mL (2.8 mmol) Kaliumhexamethyldisilazid-Toluol-Lösung behandelt. Nach 25 min wird 0.73 g (2.8 mmol) 3-Phenyl-2-phenylsulfonyloxaziridin (F.A. Davis, S. Chattopadhyay, J.C. Towson, S. Lal, T. Reddy *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2087) in 7 mL THF dazugetropt und 30 min bei -78°C gerührt. Der Ansatz wird mit ges. NH_4Cl
- 15 versetzt und innerhalb von 1 h auf Raumtemp. erwärmt. THF wird i. Vak. entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen, der Feststoff abfiltriert, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaCl gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-
- 20 Essigester ergeben 0.14 g Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.26 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.90 (dd, 1H), 2.10 (br., 1H), 2.24 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.15 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

09045-072704

Beispiel 13**6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

Beispiel 13 fällt bei der Synthese von Beispiel 12 als Nebenprodukt an.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.44 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (br. s, 1H), 2.89 (d, 1H), 6.53 (tt, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.70 (br.s, 1H).

Beispiel 14**6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on****2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-acetonitril**

1.95g (30 mmol) Kaliumcyanid werden zu einer Lösung von 5.14 g (20 mmol) 5-Fluor-2-trifluormethylbenzylbromid in 45 ml Ethanol / 8 ml Wasser gegeben und 64 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigester verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt und umkristallisiert. Ausbeute: 3.6g (89%).
Fp. 41-42°C.

2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-methyl-propionitril

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen Verfahren wird 2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-methyl-propionitril als farbloses Öl erhalten, Kp. 90°C/0.04 hPa.

5

2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-methyl-propionaldehyd

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-2-methyl-propionaldehyd als farbloses Öl erhalten, Kp. 80°C/0.05 hPa.

10

4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-4-methyl-oxovaleriansäure

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-4-methyl-oxovaleriansäure als zähes Öl erhalten.

15

6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

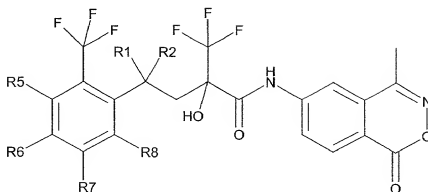
Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on synthetisiert.

20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$), $\delta(\text{ppm})$ = 1.47 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 6.92 (dt, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.34 (bs, 1H).

25

-65-

Trifluormethyl-Verbindungen:

5

Tabelle 4:

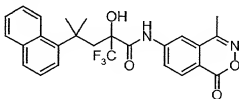
Verbindung	R5	R6	R7	R8	R1 / R2	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
1	H	H	H	H	CH ₃	154-156	Racemat
2	H	H	H	H	CH ₃	164-170	-72,8
3	H	H	H	H	CH ₃	188-190	+69,0
4	H	F	H	H	CH ₃	170-172	Racemat
5	H	F	H	H	CH ₃	173-175	-67,5
6	H	F	H	H	CH ₃	174-177	(+)-Form
7	H	H	F	H	CH ₃	170	Racemat
8	H	H	F	H	CH ₃	162-166	-45,5
9	H	H	F	H	CH ₃	160-165	(+)-Form
10	H	H	Cl	H	CH ₃	172	Racemat
11	H	H	Cl	H	CH ₃	178-181	-143,1
12	H	H	Cl	H	CH ₃	180-182	(+)-Form

6-[4-Methyl-2-oxo-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog Beispiel 11 hergestellt. Man erhält 861 mg des Produkts.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.59 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.75 (d br., 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (d br., 1H).

6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



Analog Beispiel 8 hergestellt. Man erhält 77.1 mg des Produkts.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.57 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 3.10 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.97 (d br., 1H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H).

Beispiel 16

- 20 **6-[3-{1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

Vorstufen:

- 25 **1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropan-carbonitril**

Eine Lösung von 13,1g 2-Chlorphenylacetonitril und 20,3g 1,2-Dibrompropan in 142ml DMF wird mit 9g Natriumhydrid [55-65% in Öl] bei Raumtemperatur versetzt. Es wird mehrere Stunden gerührt und vorsichtig auf Wasser gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Filtration durch Kieselgel erhält man das gewünschte Produkt: 13,1g

30

3-[1-(2-Chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-2-oxo-propionsäure

11,2g 2-Ethoxy-3-[1-(2-chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-acrylsäure werden in 230ml 1M Schwefelsäure und 42ml konzentrierter Essigsäure für 24 Stunden bei 110°C gerührt. Wasser zugesetzt, mit Ethylacetat extrahiert, Ethylacetatlösung mit Wasser gewaschen. Nach trocknen (Na₂SO₄) und einengen erhält man das Produkt: 10,7g

MS (ei): M⁽⁺⁾ = 238

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm)= 0,98 (m,4H), 3,28 (s,2H), 7,13-7,22 (m,2H), 7,29-7,35 (m,1H), 7,43-7,49 (m,1H)

6-{3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

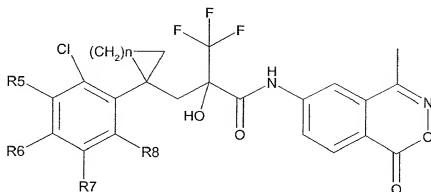
10,7g 3-[1-(2-Chlorphenyl)-1-cyclopropyl]-2-oxopropionsäure in 175ml Dimethylacetamid werden bei -5°C mit 4,1ml Thionylchlorid versetzt und 20 Minuten gerührt. Dann werden 5,0g MBO fest zugegeben. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur werden Wasser und Ethylacetat zugesetzt, Ethylacetatlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (0%-30%) erhält man das Produkt: 9,6g

MS (ei): M⁽⁺⁾ = 397

6-{3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

9,5g 6-{3-[1-(2-Chlorphenyl)-cyclopropyl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on in 140ml Dimethylformamid werden bei 0°C mit 16,9ml Trifluormethyl-trimethylsilan und 9,65g Cäsiumcarbonat versetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird eine Spatelspitze Tetrabutylammoniumfluoridhydrat zugesetzt und 30 Minuten nachgerührt. Mit Wasser und Ethylacetat versetzt, Ethylacetatlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan-Ethylacetat (0%-30%) erhält man das Produkt: 2,98g
Fp 195-196°C

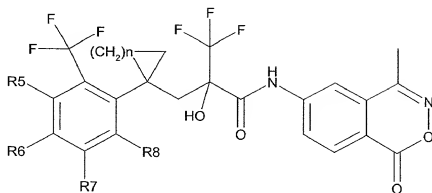
00141415 072701
10220 361400

Chlor-Verbindungen:**Tabelle 5:**

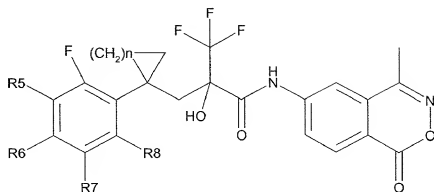
5

Verbindung	R5	R6	R7	R8	n =	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
1	H	H	H	H	2	231-233	-47,1
2	H	H	H	H	2	230-232	(+)-Form
3	H	H	H	H	3	195-197	-70,5
4	H	H	H	H	3	202-203	(+)-Form
5	H	F	H	H	1	228-230	Racemat
6	H	F	H	H	1	218-219	-88,6
7	H	F	H	H	1	217-219	(+)-Form
8	H	F	H	H	2	212-214	Racemat
9	H	F	H	H	2	236-238	+74,2
10	H	F	H	H	2	235-237	-75,0
11	H	H	F	H	1	196	Racemat
12	H	H	F	H	1	239-240	-95,4
13	H	H	F	H	1	239-240	(+)-Form
14	H	H	F	H	2	222-223	Racemat
15	H	H	F	H	2	247-249	77,6
16	H	H	F	H	2	247-249	+79,6
17	H	Cl	H	H	1	235-239	-81,6
18	H	Cl	H	H	1	199-201	(+)-Form
19	H	Cl	H	H	2	232	-46,7
20	H	Cl	H	H	2	232-234	(+)-Form

10220*5619160

Trifluormethyl-Verbindungen:5 **Tabelle 6:**

Verbindung	R5	R6	R7	R8	n =	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
21	H	H	H	H	1	205	Racemat
22	H	H	H	H	1	222-223	-96,5
23	H	H	H	H	1	219-221	(+)-Form
24	H	H	H	H	2	218-222	Racemat
25	H	H	H	H	2	220-221	-16,4
26	H	H	H	H	2	220-222	(+)-Form
27	H	H	H	H	4	150-153	Racemat
28	H	H	F	H	1	242-245	Racemat
29	H	H	F	H	1	235-246	-40,1
30	H	H	F	H	1	244-246	(+)-Form
31	H	H	F	H	2	241-244	Racemat
32	H	H	F	H	2	242-244	-82,7
33	H	H	F	H	2	242-244	(+)-Form

Fluor-Verbindungen:**Tabelle 7:**

5

Verbindung	R5	R6	R7	R8	n =	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
34	H	H	H	H	1	215-216	Racemat
35	H	H	H	H	1	260-262	-113,3
36	H	H	H	H	1	260-263	(+)-Form
37	H	H	H	H	2	190-191	Racemat
38	H	H	H	H	2	198-201	-103,4
39	H	H	H	H	2	207-209	+103
40	H	H	H	H	3	168-171	-117,6
41	H	H	H	H	3	167-170	+112,3
42	H	H	H	H	4	90-93	Racemat
43	H	H	H	H	4	178-184	-105
44	H	H	H	H	4	185-187	+102,6
45	F	H	H	H	1	230-232	Racemat
46	F	H	H	H	1	238-250	-106,3
47	F	H	H	H	1	254-256	(+)-Form
48	F	H	H	H	2	182-185	Racemat
49	H	H	F	H	1	198-199	Racemat
50	H	H	F	H	1	240	-130,2
51	H	H	F	H	1	241	(+)-Form
52	F	H	F	H	1	215	Racemat
53	F	H	F	H	2	205	Racemat

Brom-Verbindungen:

09016195 072701 102270 56191660

-74-

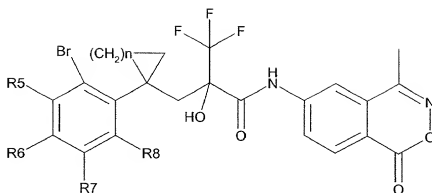


Tabelle 8:

Verbindung	R5	R6	R7	R8	n =	Fp. [°C]	Isomerie bzw [α] _D
54	H	H	H	H	1	196-200	Racemat
55	H	H	H	H	1	239-241	-56,6
56	H	H	H	H	1	240-241	+56,0

5

Beispiel 17

- 10 **6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

Vorstufen:

- 15 **2-Methyl-2-(3-methyl-2-nitrophenyl)-propionitril**

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionitril beschriebenen Verfahren wird 2-Methyl-2-(3-methyl-2-nitrophenyl)-propionitril synthetisiert, Kp. 140 °C/ 0.05 hPa.

102220*561660

-75-

2-Methyl-2-(3-methyl-2-nitrophenyl)-propionaldehyd

Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-Methyl-2-(3-methyl-2-nitrophenyl)-propionaldehyd

5 , Kp. 140 °C/ 0.05 hPa, erhalten.

4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleriansäure

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleriansäure als Öl erhalten.

10

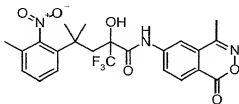
6-[4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

15

wird analog zu 5-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]phthalid aus 4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleriansäure und 6-Amino-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, Fp. 184-187 °C.

6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-

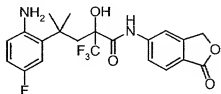
20

trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

wurde analog Beispiel 1 aus 6-[4-Methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten.
erhalten, Fp. 201-203 °C.

25

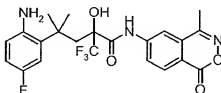
102270-969403

Beispiel 18**5-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid**

5

65,8mg (5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid in 15ml Methanol werden bei Normaldruck in 3 Stunden in Gegenwart von 20mg Palladium/Kohle (10%) mit Wasserstoff reduziert, über Kieselgur abgesaugt und eingengt. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether werden 51mg 5-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid vom Fp. 174° C erhalten.

15

Beispiel 19**6-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on**

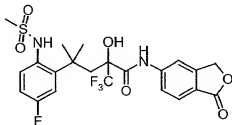
20

42mg 6-[4-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]

-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on werden in 1ml Essigsäure und 1ml Tetrahydrofuran b gelöst, mit 22,5mg Eisenpulver versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird über Kieselgur abgesaugt, eingengt, der

25

Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbon-Lösung gewaschen. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1,5+1) und Umkristallisation aus

Beispiel 22**5-[4-(5-Fluor-2-mesylaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-phthalid**

5

17,7mg 5-[4-(2-Amino-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid, 0,4ml Pyridin und 0,078ml Mesylchlorid werden 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit Ethylacetat versetzt, dreimal mit 1n Salzsäure gewaschen. Die Ethylacetatlösung wird getrocknet und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan (1:1) werden 11mg 5-[4-(5-Fluor-2-mesylaminophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-phthalid erhalten, Fp. 218°C.

10

Beispiel 23

15

6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on

wird analog zu Beispiel 3 aus 6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten, MS (esi): $M^{(+)}+1 = 543$ (^{79}Br) und 545 (^{81}Br)

20

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 23:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 23 wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (93:7, vv) getrennt. Man erhält so aus 200 mg Racemat:

25

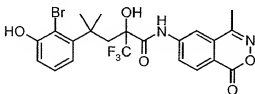
-79-

(-)-6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on als erste Fraktion: 86 mg, [Fp. 233-235°C, $\alpha_D = -81,4^\circ$ (c= 0,5 in Chloroform)] und

- 5 (+)-6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on als zweite Fraktion: 82 mg,

Beispiel 24

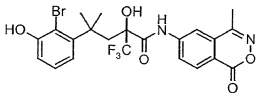
- 10 (+)-6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- 78 mg (+)-6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on werden in 1,4 ml Dichlormethan bei 0°C mit 0,71 ml einer 1 molaren Lösung von Bortribromid in Dichlormethan versetzt. Nach 2 Stunden Rühren bei 0°C wird das Gemisch auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Nach Verreiben des Rückstands mit Hexan erhält man die Titelverbindung in kristalliner Form, Fp. 226-231°C. , $\alpha_D = +91,1^\circ$ (c= 0,5 in Chloroform)

Beispiel 25

- 25 (-)-6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)- 2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on



-80-

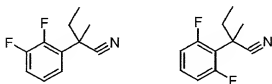
Beispiel 25 wird analog zu Beispiel 24 ausgehend vom entsprechenden (-)-6-[4-(2-Brom-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on hergestellt. Fp. 227-231°C. , $\alpha_D = -94,3^\circ$ (c= 0,5 in Chloroform)

Beispiel 26:

6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Vorstufen:

2-Methyl-2-(2,3-difluorphenyl)butyronitril und 2-Methyl-2-(2,6-difluorphenyl)butyronitril



Eine Lösung von 5.0 g (37.85 mmol) 1,2,3-Trifluorbenzol, 3,30 g (39.74 mmol) 2-methylbutyronitril und 75.7 mL (0.5 M in toluol) Kalium-*bis*-trimethylsilylamid in 182 mL Toluol wird 3 Stunden bei 60 °C erhitzt. Es wird mit Eiswasser und Ether versetzt. Die organische Phase wird mit 10 proz. H₂SO₄ angesäuert, und dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit 0-4 % Ether-Hexan werden 3.8 g 2-Methyl-2-(2,3-difluorphenyl)butyronitril und 1.6 g 2-Methyl-2-(2,6-difluorphenyl)butyronitril erhalten.

2-Methyl-2-(2,3-difluorphenyl)butyronitril:

¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0.88 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.95-2.1 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 7.05-7.2 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H).

2-Methyl-2-(2,6-difluorphenyl)butyronitril:

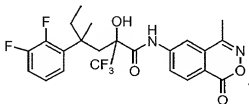
¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 1.06 (t, 3H), 1.89 (t, 3H), 1.95-2.1 (m, H), 2.15-2.3 (m, H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H).

-82-

(m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.37 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.0 (bs, 1H).

6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

5



Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvalerolamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten. Das

- 10 Diastereomerenmischung wird durch Chromatographie an Kieselgel mit 20-100 % Ethylacetat/Hexan getrennt:

Diastereomer 1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.66 (t, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 6.9-7.2 (m, 3H), 7.67 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.8 (s, 1H)

- 15 Diastereomer 2 : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.62 (t, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.6 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.23 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.07 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.3 (s, 1H)

Beispiel 27:

20

6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Vorstufen:

25

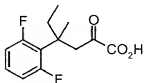
2-(2,6-Difluorphenyl)-2-methylbutyraldehyd



Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 2-(2,6-Difluorphenyl)-2-methylbutyronitril als farbloses Öl erhalten,

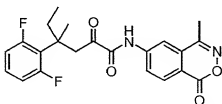
- ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0.83 (t, 3H), 1.49 (t, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 9.69 (t, 1H).

4-(2,6-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocaprinsäure



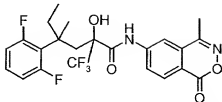
- Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 4-(2,6-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocaprinsäure erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0.76 (t, 3H), 1.62 (t, 3H), 1.7 (m, H), 1.9 (m, 1H), 3.0 (dt, 1H), 4.0 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.13 (m, 1H).

6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-4-methyl-2-oxocaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on erhalten: ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 0.81 (t, 3H), 1.64 (t, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 3.12 (dt, 1H), 4.09 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.1 (bs, 1H).

6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on



- Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als diastereomeren
- 5 Gemisch erhalten: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 0.7 (m, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.5, 1.7, (2t, 3H), 2.0-3.2 (m, 6H), 6.4-7.3 (m, 3H), 7.4-8.4 (m, 3H), 8.5, 8.9 (2bs, 1H).

Beispiel 28:

10

6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Vorstufen:

15

4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-carbonitril

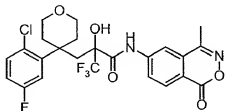
- 6,76 g (2-Chlor-5-fluorphenyl)-acetonitril und 5,7 ml 2,2'-Dichlordiethylether werden in 100ml Dimethylformamid gelöst und in 2,5 Stunden unter Eiskühlung mit 3,7 g Natriumhydrid (60%) versetzt. Nach 3 Stunden bei 0 °C und 16
- 20 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Eiswasser und Ethylacetat versetzt, mit 1 M Salzsäure angesäuert und die Ethylacetatphase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 6,2 g 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-4-pyranilylcarbonitril, Fp 91-93°C
- 25 **4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-carbaldehyd**
- Analog dem für 2-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-methylpropionaldehyd beschriebenen Verfahren wird 4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-carbaldehyd als farbloses Öl erhalten, Kp. 145°C/0.04 hPa.

3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-oxopropionsäure

Analog dem für 4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-oxovaleriansäure beschriebenen Verfahren wird 3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-oxo-propionsäure erhalten, Fp 158°C

6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-4-methyl-2-oxovaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-oxopropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on synthetisiert. Fp. 206-208°C

6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

Analog dem für 6-[4-(5-Fluor-2-methylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on beschriebenen Verfahren wird 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on synthetisiert. Fp. 224-226°C

Trennung der Enantiomere aus Beispiel 28:

Das Enantiomerengemisch aus Beispiel 28 wird durch Chromatographie an chiralem Trägermaterial (CHIRALPAK AD®, Fa DAICEL) mit Hexan/Ethanol (9:1, vv) getrennt. Man erhält so aus 300 mg Racemat:

(-)-6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on als erste Fraktion 129 mg, Fp. 181-183°C, [α_D^{25} = -83,2° (c= 0,5 in Tetrahydrofuran)] und

- 5 **(+)-6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on** als zweite Fraktion 129 mg, Fp. 181-183°C,

Beispiel 29:

- Im Glucocorticoidrezeptor - (GR) - Bindungstest unter Verwendung von Cytosolpräparationen von Sf9 Zellen, die mit rekombinanten Baculoviren, die für den GR kodieren, infiziert worden waren, und von 10 nM [^3H]-Dexamethason als Bezugssubstanz (vgl. Lefebvre et al. J. Steroid. Biochem., 33, 557-563, 1989) zeigen die Verbindungen der Formel 1 eine hohe bis sehr hohe Affinität zum GR (siehe Tabelle 9).

10 **Tabelle 9: GR-Bindungstest**

Verbindung	IC ₅₀ [mol/l]
Beispiel 38	$< 3.0 \times 10^{-10}$
Beispiel 16, Verbindung 26	1.6×10^{-8}
Beispiel 16, Verbindung 33	1.1×10^{-9}
Beispiel 3, Verbindung 9	$< 3.0 \times 10^{-10}$
Beispiel 16, Verbindung 16	6.2×10^{-10}
Beispiel 16, Verbindung 13	$< 3.0 \times 10^{-10}$
Dexamethason	2.8×10^{-8}
Prednisolon	4.0×10^{-8}

Beispiel 31:

Die anti - inflammatorische Wirkung der Verbindungen der allgemeinen Formel I wurden im Tierexperiment in der Crotonöl - induzierten Entzündung in der Ratte und der Maus getestet (J. Exp. Med. (1995), **182**, 99-108). Hierzu wurde den Tieren Crotonöl in ethanolischer Lösung topisch auf die Ohren appliziert. Die Testsubstanzen wurden zwei Stunden vor dem Crotonöl systemisch appliziert. Nach 16-24 Stunden wurden das Ohrgewicht als Maß für das entzündliche Ödem gemessen. Hierbei zeigen die Verbindungen der Formel 1 eine dem Standard (Prednisolon) vergleichbare und zum Teil auch stärkere Hemmung der von Crotonöl induzierten Entzündung (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Hemmung der Ödembildung

Verbindungen	Ödemhemmung [%] mit 3 mg/kg	Ödemhemmung [%] mit 30 mg/kg
Beispiel 38	58	101
Beispiel 16, Verbindung 26	11	81
Beispiel 16, Verbindung 33	77	86
Beispiel 3, Verbindung 9	50	92
Beispiel 16, Verbindung 16	54	78
Beispiel 16, Verbindung 13	47	106
Prednisolon	35	84

Beispiel 32:

Als Parameter für die Nebenwirkungen des von Steroiden induzierten katabolen Stoffwechsels wurde die Aktivität des Enzyms Tyrosinaminotransferase (TAT) photometrisch aus Leberhomogenaten bestimmt. Die Aktivität stellt ein gutes Maß für die unerwünschten metabolischen Wirkungen der Glucocorticoide dar. Zur Messung der TAT - Induktion werden die Tiere 8 Stunden nach Gabe der Testsubstanzen getötet, die Leber entnommen und die TAT - Aktivität im Homogenat gemessen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I induzieren in diesem Test in Dosen, in denen sie anti - inflammatorisch wirksam sind, nicht oder nur in geringerem Maße die Tyrosinaminotransferase im Vergleich zu Steroiden (Tabelle 12).

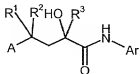
Tabelle 12: Induktion der Tyrosinaminotransferase-Aktivität

Verbindungen	Induktionsfaktor* für TAT mit 3 mg/kg	Induktionsfaktor für TAT mit 30 mg/kg
Beispiel 38	1.2	6.0
Beispiel 16, Verbindung 26	1.4	3.7
Beispiel 16, Verbindung 16	1.3	2.0
Prednisolon	2.6	8.0

* Der Induktionsfaktor steht für die entsprechend n-fache Steigerung der Tyrosinaminotransferase-Enzymaktivität in behandelten Tieren gegenüber unbehandelten Tieren.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

(I)

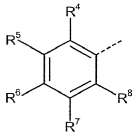
worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe oder, gemeinsam mit dem C-Atom der Kette, für einen Ring mit insgesamt 3-7 Gliedern stehen,

10

R^3 für eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 Alkylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte C_1 - C_5 Alkylgruppe steht,

A für die Gruppe



15

steht (die unterbrochene Linie bedeutet die Verknüpfungsstelle),
worin

R^4 bis R^8 gleich oder verschieden voneinander sind und ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine $COOR^9$ -Gruppe

20

wobei R^9 für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe steht,
eine $CONR^{10}$ -Gruppe,

wobei R^{10} für ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe steht,

25

eine NHR^{11} -Gruppe

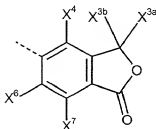
-92-

wobei R^{11} für ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte teilweise oder vollständig fluoriierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_5 -Acygruppe, eine $-SO_2$ -(C_1 - C_5)Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Halogen oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe substituierte $-SO_2$ -Phenylgruppe stehen kann,

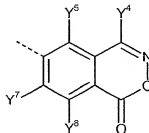
eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C_2 - C_5 -Alkenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte C_2 - C_5 -Alkynylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig durch Fluoratome substituierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_5 -Acygruppe, einen Arylrest oder einen Heteroarylrest bedeuten, oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit den beiden Kohlenstoffatomen des Ringes A einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen Ring mit insgesamt 5-7 Gliedern bedeuten,

Ar für ein Ringsystem, ausgewählt aus der Gruppe der allgemeinen Teilformeln 1 oder 2, steht,



1



2

worin

die Reste X^{3a} , X^{3b} , X^4 , X^6 , X^7 (in der Teilformel 1) und Y^4 , Y^5 , Y^7 , Y^8 (in der Teilformel 2)

gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe, oder eine geradkettige oder verzweigte, teilweise oder vollständig fluoriierte C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeuten,

- (+) 6-[4-(5-Fluor-2-vinylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-4-(4-trifluormethylphenyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (-) 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(3,5-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 6-[4-(2-Cyano-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2-Ethenyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(2-Ethyl-5-fluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(5-Fluor-2-phenylphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(5-Fluor-2-(furan-2'-yl)phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[4-(2-Brom-3,5-difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

- 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethyl-4-(1-naphthyl)-valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+) 6-[4-(2-Chlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-) 6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(2-Chlor-3-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-) 6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(2-Chlor-4-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[4-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluoromethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

- (-)-6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[4-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2,4-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 6-[4-(2,5-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2,5-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[4-(2,5-Dichlorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(4-Brom-2-chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(4-Brom-2-chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (+)-6-[4-(4-Brom-2-chlorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-)-6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2-Chlor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Chlor-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (-)-6-[4-(2-Chlor-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

- (+) 6-[4-(2-Fluor-3-methoxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-)-6-[4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2-Bromphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-
- 10 amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[4-(4-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+)-6-[4-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (+)-6-[4-(5-Chlor-2-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-valeroyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

- 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(2-Chlorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-) 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-101-

- (-)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Chlor-5-fluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 6-[3-{1-(2,4-Dichlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2,4-Dichlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (+)-6-[3-{1-(2,4-Dichlorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (-)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 (-)-6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

6091630701
1020150300

-102-

- (+) 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (-) 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(2-Trifluormethyl-phenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-
- 10 trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(5-Fluor-2-trifluormethyl-phenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-
- 20 trifluormethylpropionyl]-amino-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 (+) 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-
- 30 4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+) 6-[3-{1-(2-Fluorphenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

00515105.073701

- 6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+)-6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclopentyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+)-6-[3-{1-(2-Fluorophenyl)-cyclohexyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-)-6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-)-6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3-Difluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 6-[3-{1-(2,5-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,5-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,5-Difluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 30 6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on

-104-

- (-)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl-amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (+)-6-[3-{1-(2,3,5-Trifluorophenyl)-cyclobutyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionyl-
- 10 amino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-)-6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (+)-6-[3-{1-(2-Bromphenyl)-cyclopropyl}-2-hydroxy-2-trifluormethylpropionylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (+) 6-[2-Hydroxy-4-methyl-4-(3-methyl-2-nitrophenyl)-2-trifluormethylvaleroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- 25 (-) 5-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- (+) 5-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-phthalid
- 6-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-
- 30 4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- (-) 6-[4-(2-Amino-5-fluorophenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylvaleroyl-amino]-4- methyl-2,3-benzoxazin-1-on

0016105.072701
10220509160

-106-

- 6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-)-6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 5 (+)-6-[4-(2-Brom-3-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethyl-
valeroylamino]-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(-) 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 10 (+) 6-[4-(2,3-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-2-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 15 (-) 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-[4-(2,6-Difluorphenyl)-2-hydroxy-4-methyl-4-trifluormethylcaproylamino]-4-
methyl-2,3-benzoxazin-1-on
6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-
trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 20 (-) 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-
trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
(+) 6-{3-[4-(2-Chlor-5-fluorphenyl)-tetrahydropyran-4-yl]-2-hydroxy-2-
trifluormethylpropionylamino}-4-methyl-2,3-benzoxazin-1-on
- 25 3, 2,3-Benzoxazin-1-one gemäß Anspruch 2.
4. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2
zur Herstellung von Arzneimitteln.
5. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 2 zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.
- 30 6. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung nach
Anspruch 2 sowie pharmazeutisch verträgliche Träger.

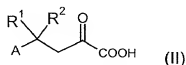
-107-

7. Verwendung mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung mindestens einer der Erkrankungen, die größtenteils mit entzündlichen, allergischen und / oder proliferativen Prozessen einhergehen:

- 5 (i) Lungenerkrankungen
- (ii) Rheumatische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen / Gelenkerkrankungen
- (iii) Allergien
- (iv) Gefäßentzündungen (Vaskulitiden)
- 10 (v) Dermatologische Erkrankungen
- (vi) Nierenerkrankungen
- (vii) Lebererkrankungen
- (viii) Gastrointestinale Erkrankungen
- (ix) Proktologische Erkrankungen
- 15 (x) Augenerkrankungen
- (xi) Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches
- (xii) Neurologische Erkrankungen
- (xiii) Bluterkrankungen
- (xiv) Tumorerkrankungen
- 20 (xv) Endokrine Erkrankungen
- (xvi) Transplantationen
- (xvii) Schwere Schockzustände
- (xviii) Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz
- (xix) Emesis
- 25 (xx) Schmerzen bei entzündlicher Genese (z.B. Lumbago)

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß eine α -Ketocarbonsäure der allgemeinen Formel II

30



worin A, R¹ und R² die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

-108-

entweder

gegebenenfalls verestert, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

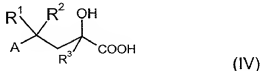


5

worin R^3 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R^{12} eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeutet,

in Gegenwart eines Katalysators wie z.B. Fluorid-Salzen oder basischen Verbindungen wie Alkalicarbonaten oder mit einer Alkylmetallverbindung,

10 beispielsweise einem Grignard-Reagenz oder einem Lithiumalkyl, zu einer Verbindung der Formel IV



15 umgesetzt wird, gegebenenfalls der Ester wieder gespalten wird und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



20 wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird, wobei anschließend der Rest R^{13} abgespalten wird oder direkt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25

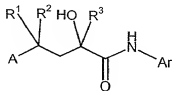


wobei R^{13} ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Acylgruppe bedeutet und Ar die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat,

30 gegebenenfalls nach Aktivierung der Säurefunktion durch z.B. Überführung in das Säurechlorid, umgesetzt wird, wobei anschließend in beliebiger Reihenfolge

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel
I



- 5 als nicht steroidale Entzündungshemmer, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ausgewählte Verbindungen.